Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Breslau
Direktor: Prof. Dr. K. H. Bauer

Die Beeinflußbarkeit von Impftumoren durch intratumorale Injektion von 1.2-Benzanthracen-Maleinsäurelösung

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
in der
Medizin
bei der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Schlesischen Friedrich-Wilhelm-Universität
zu Breslau;
vorgelegt von

Heinz Meyer

Breslau 1940

Druck: General-Anzeiger, Landsberg (Warthe)

Gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Breslau

Referent: Prof. Dr. Bauer
Dekan: Prof. Dr. Gutzeit

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545813_0100

Die bisherigen Versuche, das Wachstum von Impftumoren durch intratumorale Injektionen zu beeinflussen

Jede Erforschung von Krankheitsursachen nimmt ihren Ausgang vom Krankenbett und stellt sich als Aufgabe, durch die Auffindung der Ursache eine wirksame Bekämpfung und darüber hinaus als letztes Ziel eine geeignete Prophylaxe zu finden.

Auch in der experimentellen Geschwulstforschung steht dieser Gedanke an erster Stelle. Und darum ist es vollständig verständlich, daß neben die Erforschung der äußeren und inneren Entstehungsursachen bösartiger Geschwülste immer wieder therapeutische Versuche traten, die aus den Ergebnissen der kausalen Forschung ihren Anstoß nahmen und sie verwendeten.

Die Krebszelle, eine durch Mutation entstandene neue Zellrasse, bildet den Ausgangspunkt aller therapeutischen Erwägungen. Aus der Tatsache, daß die Mutation ein irreversibler Vorgang ist, ergeben sich die Richtlinien für die therapeutische Beeinflussung. Bei einer schon bestehenden bösartigen Geschwulst muß sich der Kampf in erster Linie gegen die Zelle richten, dann erst gegen die Entstehungsursachen des Tumors. Dies kann einmal durch l o k a l e, zum anderen durch a l l g e m e i n e Maßnahmen geschehen, analog der Vorstellung über die Krebsentstehung auf Grund lokaler und allgemeiner Momente.

Bekannt ist ja die Tatsache, daß das Hinzutreten eines Erysipels zu einem schon bestehenden bösartigen Tumor diesen oft im Sinne einer Besserung oder Heilung beeinflußt. Ebenso erkranken erfahrungsgemäß solche Menschen viel häufiger an Carcinomen, die vorher in ihrem Leben sehr selten oder meistens überhaupt nicht an Infektionskrankheiten zu leiden hatten. Diese empirisch gewonnenen Tatsachen versuchte man nun auf das Gebiet der allgemeinen Krebsheilung zu übertragen. Die Folge waren experimentelle Versuche, die sich eine Immunisierung des krebskranken Organismus zum Ziel setzten und dies mit Organextrakten, Tumorfiltraten und besonders mit Röntgenstrahlen auch zum Teil erreichten. Bei den Organextrakten spielten solche von Milz und Muskulatur eine größere Rolle, weil gerade sie extrem selten Sitz primärer und metastatischer Geschwulstbildungen sind und man daher in ihnen irgendwelche Abwehrstoffe annimmt. Auch dem retikulo-endothelialen System im ganzen wird eine ähnliche Rolle zugedacht.

Der biologische Weg, mittels einer unspezifischen Reiztherapie, wie Bakterienfiltrate, Organtransplantationen, usw. auf den Tumor einzuwirken, gehört hierher.

Endlich sind die vielen Versuche mit chemotherapeutischen Mitteln (Salvarsan, Farbstoffe, Chinin, Gold usw.), Hormonen und Vitaminen zu nennen, von denen man sich eine Fernwirkung auf die Geschwulst ver-

sprach. Die meisten dieser Experimente fanden mit negativen oder wenig eindeutigen Ergebnissen ihr Ende.

Wenn man einmal die Operation und die Röntgenbestrahlung außer acht läßt, so können zwei Wege für die lokale Beeinflussung von Tumorgeweben in Erwägung gezogen werden:

1. Wachstumshemmung oder Abtötung der Zellen mittels unspezifischer Mittel,
2. direkte Zell- und Stoffwechselbeeinflussung mittels spezifischer cancerogener Substanzen.

Da die Krebszellen eine körperfremde Zellart darstellen, also recht erheblich in Bau und Funktionen von der normalen Organzelle abweichen, besteht die hohe Wahrscheinlichkeit, daß gerade sie durch spezifische Agentien vernichtet werden können, ohne daß die normale Körperzelle dadurch irgendwie Schaden nimmt, so wie etwa die Syphilisspirochaete durch das Salvarsan.

Auf der Suche nach solchen spezifischen Mitteln kam **K. H. Bauer** auf die cancerogenen Kohlenwasserstoffe des Teers. Er nahm dabei als Ausgangspunkt seiner theoretischen Überlegungen die Wirkung der Röntgenstrahlen. Diese und verwandte Strahlen erzeugen ja bekanntlich auf der einen Seite Krebs, d. h. sie führen die Mutation der normalen Körperzelle herbei, die diese erst von der Herrschaft des Organismus befreit und sie fortan in voller Autonomie als Krebszelle weiterleben läßt. Auf der anderen Seite heilen dieselben Strahlen aber auch den Krebs und sind so eine sehr wirksame Waffe im Kampf gegen eine Reihe von bösartigen Neubildungen geworden. Entscheidend und verschieden bei diesen beiden Eigenschaften ist lediglich die Dosis, wobei die therapeutische geringer ist als die cancerogene. Bestand nun vielleicht die Möglichkeit, die durch die cancerogene Wirksamkeit gegebene Verwandtschaft zwischen den Röntgenstrahlen und den cancerogenen Kohlenwasserstoffen auch auf das Gebiet der Therapie zu übertragen?

Der praktische Erfolg der daraufhin von **K. H. Bauer** angestellten Experimente entsprach den theoretischen Überlegungen. Es gelang, durch Beträufelung und intratumorale Injektion von1.2-Benzpyren (0,5%ige Lösung in Äther) tierischen und menschlichen Krebs restlos und endgültig zur Heilung zu bringen. Diese Erkenntnisse und Erfolge berechtigten aber zu der Forderung **(K. H. Bauer)**, jetzt, nachdem die cancerogene Wirkung der Kohlenwasserstoffe gut bekannt sei, auch ihre lokale Wirkung auf Tumorgewebe im Tierexperiment festzustellen. Für diese Experimente, die genau so gewissenhafte Durchführung in großen Versuchsreihen erfordern wie jene, die erst die Kenntnis über die cancerogene Wirksamkeit der Kohlenwasserstoffe vermittelt haben, stellen die Impftumoren das konstanteste Material dar **(K. H. Bauer, Domagk)**.

Neben den therapeutischen Tierversuchen von **K. H. Bauer,** bei denen er das Benzpyren den Versuchstieren intratumoral injizierte, stellte **Haddow** eine starke Hemmung des Wachstums von Impfgeschwülsten durch intraperitoneal, also nicht lokal, erfolgende Injektionen von einigen Kohlenwasserstoffen in wässriger kolloidaler Suspension fest (darunter auch das 1.2-Benzpyren, 1.2, 5.6-Dibenzanthracen, u. ä.). Er benutzte bei seinen Versuchen das äußerst bösartige Jensen-Sarkom der weißen Ratte. Die intraperitonealen Injektionen begannen am Tage der Implantation und wurden 14—21 Tage lang täglich wiederholt. Nach Tötung der Tiere konnte **Haddow** nun bei den mit cancerogenen Kohlenwasserstoffen be-

handelten Tieren eine Hemmung des Tumorwachstums von 75% gegenüber den Kontrolltieren, die mit nichtcancerogenen Kohlenwasserstoffen gespritzt waren, feststellen.

Diese Experimente wurden oft und in den verschiedensten Variationen wiederholt. So gelang es **Pybus** und **Miller** bei einem 100%ig mit Brustkrebs belasteten Mäusestamm mittels mehrerer intraperitonealer Injektionen von im ganzen 10 mg kolloidaler Lösung des 1.2, 5.6-Dibenzanthracens teilweisen bis völligen Rückgang der Tumoren zu erzielen. Allerdings wuchsen bei der Mehrzahl der Tiere die Tumoren wieder nach, was mit einer zu geringen Dosis zugeführter wirksamer Substanz begründet wurde. Das Endresultat von 60 behandelten Mäusen waren 8 Regressionen und davon 3 Heilungen. Bei öliger Lösung von 1.2, 5.6-Dibenzanthracen gab es durch den Reiz des Öles zu starke intraperitoneale Verwachsungen; ferner trat eine hohe Mortalität der Versuchstiere auf. Das Maximum der Tumorschrumpfung konnte in der dritten bis vierten Woche festgestellt werden. Danach begann das Wachstum von neuem, um mit dem Tode der Tiere zu enden. Die histologische Untersuchung der Tumoren ergab ein stärkeres Einwachsen von Bindegewebe in das Tumorinnere. Das gleiche Bild sahen auch **Lambret** und **Driessens** bei ihren therapeutischen Versuchen mit Insulin. Mit dem Erscheinen des Bindegewebes soll ein starker Schwund der Zellpolymorphie eingeleitet werden. Außerdem kam gleichzeitig mit der Tumorschrumpfung eine starke Milzhyperplasie zur Beobachtung. Die vorübergehende tumorhemmende Wirkung konnte auch bei oraler Zufuhr mit dem Futter festgestellt werden.

Morelli und **Dansi** sahen ebenfalls bei subkutaner und intraperitonealer Injektion von cancerogenen Kohlenwasserstoffen starke Hemmung des Wachstums von Impftumoren. Besonders wirksam fanden sie 3.4-Benzpyren und 1.2, 5.6-Dibenzanthracen, während das 1.2-Benzanthracen bedeutend schwächere Wirkung zeigte. Die Wachstumshemmung war am größten, wenn Tumorimplantationen und Injektionen zeitlich zusammenfielen.

Der Erfolg aller dieser Experimente wurde später aber bei Nachprüfungen stark angezweifelt. Es zeigte sich nämlich, daß die Regression und die geringe Wachstumstendenz der Tumoren bedingt war durch eine allgemeine Gewichtsabnahme der mit cancerogenen Kohlenwasserstoffen behandelten Tiere (**Cook**). Die Wirkung bei intraperitonealer Injektion ist also nicht tumorspezifisch. Außerdem ist die Wachstumshemmung nicht streng proportional der cancerogenen Wirksamkeit. Genaue Nachprüfungen von **Hieger** und **Lees** erbrachten den eindeutigen Beweis, daß cancerogene Kohlenwasserstoffe in Sesamöl bei intraperitonealer Injektion junge Tiere stark und über lange Zeit im Wachstum hemmen, ja sogar einen dauernden Wachstumsstillstand bewirken (20 mg 1.2, 5.6-Dibenzanthracen!). Andere stark toxische Mittel hemmen immer nur vorübergehend das Wachstum, selbst in sehr hohen Dosen. Ausgewachsene Tiere zeigten nur eine vorübergehende Gewichtssenkung. Eine merkbare Stoffwechselbeeinflussung trat nicht ein. Nichtcancerogene Kohlenwasserstoffe dagegen bewirkten eine unmittelbare, aber vorübergehende Wachstumshemmung und Gewichtssenkung. Wenn nun auch diese hemmenden Einflüsse nicht den verschiedenartigen Lösungsmitteln der angewendeten cancerogenen Stoffe allein zuzuschreiben sind, so muß doch ihre Wirkung, kombiniert mit den durch die dauernden intraperitonealen Injektionen gesetzten unspezifischen Reizwirkungen, zu einem gewissen Teil für den wachstumshemmenden Einfluß verantwortlich gemacht werden. So stellte **Pollia** nach intraperito-

nealer Injektion von destilliertem Sesamöl starke peritoneale Reizwirkung, kombiniert mit einer Wachstumshemmung von bestehenden Impftumoren, fest. Erwähnenswert erscheint auch die Tatsache, daß bei allen Versuchen, die eine Fernwirkung auf den Tumor anstrebten, der Zeitpunkt des Behandlungsbeginns ausschlaggebend zu sein scheint. Schon **Chalezkaja** konnte bei seinen Versuchen mit Milzbrei feststellen, daß dieser bei subkutaner oder intramuskulärer Injektion am Tage der Tumorimplantation (Jensensarkom der Ratte) die Entwicklung des Tumors stark hemmt, während er dies bei schon wachsendem Tumor nicht mehr vermag. Das gleiche sahen **Hayaski** und **Ichiro,** sowie **Kawaseosamu,** die bei subkutaner Injektion des cancerogenen Farbstoffes o-Amidoazotoluol am Tage der Implantation eine starke Hemmung des Flexner-Jobling-Carcinoms der Ratte sahen, während dieser Effekt einige Tage nach der Implantation ausblieb. Beide Versuche zeigten, daß eine direkte Tumorbeeinflussung kaum anzunehmen ist; lediglich die durch die gespritzten Mittel vorübergehend erzeugte Schädigung des Organismus muß für die Tumorhemmung verantwortlich gemacht werden. Vorbedingung dafür ist, daß Implantation und Injektion zeitlich zusammenfallen.

Zusammenfassend kann man also sagen, daß die Resultate aller dieser Versuche es doch recht unwahrscheinlich erscheinen lassen, ob der cancerogene Kohlenwasserstoff bei dieser Applikationsart überhaupt in den Tumor gelangt. Er könnte ja ebenso gut auch in der Umgebung der Injektionsstelle seine Wirkung entfalten oder nach der Resorption von anderen Organen abgefangen werden. Man weiß z. B., daß beim 1.2, 5.6-Dibenzanthracen eine Organspezifität für die Lunge besteht (**Andervont**). **Lees** konnte experimentell beweisen, daß bei einer 5 Monate vor der Jensenimplantation erfolgenden intraperitonealen Vorbehandlung mit 1.2, 5.6-Dibenzanthracen wohl nach der Behandlung eine vorübergehende Wachstumshemmung der Versuchstiere eintrat, die Tumoren aber später vollständig normal angingen und wuchsen.

Daher muß bei der Beeinflussung schon bestehender Tumoren durch die an sich gefährlichen cancerogenen Kohlenwasserstoffe aus später zu erörternden Gründen die Hauptforderung der direkte Weg, also die intratumorale Injektion, sein. Bei dieser Applikationsart dürfte wohl eine eventuell bestehende toxisch-hemmende Wirkung eines cancerogenen Kohlenwasserstoffes auf den Organismus durch die in dem Tumorgewebe stattfindende Absorption der Substanz kaum in Frage kommen, während dies bei einer Einverleibung fernab vom Tumor in hohem Maße wahrscheinlich ist. Ein physikalischer Versuch mittels Fluoreszenz hat ergeben, daß außer dem 1.2, 5.6-Dibenzanthracen alle cancerogenen Kohlenwasserstoffe der Resorption und Lösung im Blutserum unterliegen, von wo aus sie in die verschiedensten Organe transportiert werden, um besonders in deren Fettgewebe abgelagert zu werden (**Peacock**).

So stellt die intratumorale Injektion heute den relativ sichersten Weg dar, die Tumorzelle durch cancerogene Kohlenwasserstoffe direkt zu beeinflussen. Allerdings stehen die Experimente in dieser Richtung noch weit hinter denen zurück, die durch alle möglichen chemischen, pflanzlichen und tierischen Produkte eine Beeinflussung des Tumorwachstums erstrebten.

Hayaski konnte noch 12 Tage nach der Implantation des Flexner-Jobling-Carcinoms der Ratte durch intratumorale Injektion des cancerogenen Farbstoffes o-Amidoazotoluol bei schon taubeneigroßen Tumoren Hemmung, ja sogar völlige Rückbildung dieser erzielen. **Druckrey** sah bei

der intratumoralen Injektion von 1.2-Benzpyren starke Regressionen und Heilung, wobei er allerdings eine einfache Ätzwirkung annahm.

Einen Übergang zu den unspezifischen Behandlungsstoffen stellen die Geschwulstzellenfiltrate dar. **Lanfranchi, Palmieri** und **Seren** stellten eine Geschwulstzellenemulsion her (nähere Angaben fehlen!), die bei subkutaner Injektion keinerlei Impfresultat mehr gab. Nach intratumoraler Injektion dieses Mittels sahen sie als typische blastotropische Wirkung Tumornekrose, ferner Schmerzstillung und scheinbar auch Neubildung des durch den Tumor angegriffenen normalen Körpergewebes. **Roffo** stellte Hydro- und Autolysate von Muskelsubstanz her, wobei er von der Erfahrung ausging, daß quergestreifte Muskeln sehr selten Tumorentwicklung und Metastasenbildung zeigen, was eventuell das Vorhandensein antiblastomatös wirkender Stoffe erkläre. Bei der Einwirkung dieser Hydro- und Autolysate auf Gewebekulturen von Rattensarkomen beobachtete er starke Wachstumshemmung, während intratumorale Injektion völlige Rückbildung der Tumoren brachte. Den therapeutischen Effekt schreibt der Verfasser Abbauprodukten des Muskeleiweißes zu.

Connor, Carr und **Ginzton** erhielten beim Jensensarkom der Ratte durch intratumorale Injektion von 4×25 mg Cysteinhydrochlorid Geschwulstnekrose und Rückbildung. Von Bedeutung ist es, daß eine Immunität gegen weitere Jensenimplantation eintrat. **Hunter** sah nach intratumoraler Injektion von Acriflavin und Calciumchlorid in das Iensensarkom der Ratte im Tumor Hyalin- und Kalkherde auftreten und beobachtete regelmäßig Tumorregression. **Brooks** und später **Nakamura** stellten beim Jensensarkom Rückbildung (44%), bezw. Hemmung des Wachstums fest, indem sie Methylenblau in physiologischer Kochsalzlösung intratumoral injizierten. **Brickner** und **Grant** sahen Wachstumshemmung bei einem Rattensarkom durch intratumorale Gaben von Eisenglukonat. Intraperitoneale Tuscheinjektionen erhöhten die Tumorregression auf 73%, was aber wohl zum größten Teil wieder auf die unspezifische Reizwirkung seitens des Peritoneums zurückzuführen ist.

Auch Hormone und Fermente fanden im Tierexperiment Verwendung. So nahmen **Lambret** und **Driessens** für die intratumorale Injektion in das Jensensarkom der Ratte Insulin und sahen nach Rückbildung der Tumoren Resistenz der Tiere gegen weitere Iensenimplantationen. Die Insulinwirkung beruht wohl auf einem Aushungern des Tumors, der ja einen hohen Kohlehydratbedarf hat, durch Senkung des Blutzuckerspiegels. **Stolfi** dagegen sah bei subkutaner Injektion von Insulin keine Wirkung auf den Wachstumsverlauf der Iensensarkome. Es scheint also auch beim Insulin die lokale Wirkung gegenüber der allgemeinen ausschlaggebend zu sein. **Ottenstein** und **Pastinsky** beobachteten bei intratumoraler Injektion von Diastase bei Rattensarkomen Rückgang und Heilung.

Auch die intratumorale Wirkung pflanzlicher Wirkstoffe wurde geprüft. So spritzte **Koch** 10 bis 20 Tage nach der Implantation des Ehrlichschen Mäusecarcinoms peri- und intratumoral mehrmals Lösungen von Viscum album. Er sah deutliche Tumorbeeinflussung in 70—90% der Fälle, oft sogar Heilung. Der Tumor wurde im Verlauf der Behandlung härter, was der Autor als günstiges Zeichen wertet, da dadurch die mit dem Tumorzerfall verbundene Intoxikation vermieden wird.

Schließlich wurden auch Bakterien, deren Produkte und tierische Gifte zur intratumoralen Injektion verwendet. **Eisen** benutzte für seine Versuche den Bacillus Danysz, der allerdings nur eine teilweise Tumorzerstörung hervorrief. **Haber** und **Coquoin** injizierten Gehirnemulsionen von an

Vogelpest gestorbenen Mäusen, die das Virus erhielten, wiederum Mäusen intratumoral. Die Mäuse (Ehrlich-Ca) starben natürlich an Vogelpest, der Tumor zeigte völlige Nekrose und ließ sich somit auch nicht mehr transplantieren. Diesen Experimenten ist ebensowenig eine Bedeutung für die Fragestellung, der sie gewidmet waren, beizumessen wie ähnlichen mit Schlangen-, Bienen- oder Skorpiongift. Die intratumorale Injektion von Schlangengift ergab beispielsweise bis auf die Schmerzstillung, die noch dazu mit einem Neurotoxin herbeigeführt wurde, keine Resultate.

Aus allen diesen Experimenten ist aber der Schluß zu ziehen, daß bei der therapeutischen Beeinflussung von schon bestehenden Tumoren — und darum handelt es sich ja in der Hauptsache — die intratumorale Injektion von cancerogenen Kohlenwasserstoffen in hohem Maße erfolgversprechend ist.

Bei dieser Art der Tumorbeeinflussung muß aber folgenden Forderungen weitgehend Rechnung getragen werden:

1. Möglichst geringe Giftigkeit der cancerogenen Substanz. Ferner Vermeidung der zu starken Überdosierung.

2. Die Anwendung gestatten lediglich Tumoren, die durch ihre Lage eine präzise intratumorale Injektion gewährleisten. Das Anwendungsgebiet wird sich also auf Haut- und oberflächlich gelegene Drüsentumoren beschränken.

3. Jede Beeinflussung eines Tumors außerhalb seines Gewebes ist wegen der bei cancerogenen Kohlenwasserstoffen immer bestehenden Gefahr der sekundären Tumorentstehung zu verwerfen. Somit fällt jede Beeinflussung von inneren Krebsen oder Metastasen fort.

Die Tierversuche

Die Beeinflußbarkeit von Jensensarkomen der Ratte durch die intratumorale Injektion von 1.2-Benzanthracen-Maleinsäurelösung

Geschichtliches: Nachdem die ersten spontan aufgetretenen Rattentumoren (v. Eiselsberg, Firket, Velich, Loeb) keine oder nur geringe Transplantabilität gezeigt hatten, beschrieb **C. O. Jensen** im Jahre 1907 einen Tumor, der sich so ausgezeichnet überimpfen ließ, daß er bis zum heutigen Tage in allen Krebslaboratorien Verwendung findet.

Der Tumor trat spontan in den Lungen zweier bunter Ratten auf, die mit säurefesten Bacillen der pseudotuberkulösen Enteritis des Rindes geimpft waren. Die Impfung verlief negativ, die Sektion ergab aber bei beiden Tieren Lungentumoren, die bei der einen Ratte sogar zu Metastasen im Peritoneum, Netz, Mesenterium und Leber geführt hatten. Die mikroskopische Untersuchung der Tumoren stellte in allen Schnitten ein typisches Spindelzellsarkom von größerer Unreife und infiltrierendem Wachstum fest; frühzeitig zeigten sich zentrale Nekrosen als besonderes Zeichen des überstürzten Wachstums. Die Transplantation gelang zuerst nur an Kopenhagener Ratten, später aber auch an Stämmen anderer Krebslaboratorien. Nach den ersten Transplantationen trat eine starke Zunahme der Wachstumsschnelligkeit ein; mit ihr kam es zu einer wesentlichen Verbesserung des Impferfolges, so daß der Tumor bald unter günstigen Bedingungen 100%ig transplantabel wurde.

Die Stückchenimplantation ist heute meist verlassen. Dafür wird den Versuchstieren ein mit Ringerlösung 1:1 verdünnter Tumorbrei subkutan injiziert.

Nach der Implantation leben die Tiere in der Regel noch bis zu 2 Monaten. Der Tod erfolgt durch die Allgemeinwirkung der oft faustgroßen Tumoren, die später stark ulzerieren, ferner durch Einwachsen der Tumoren in die Bauchhöhle und in vorgeschrittenen Stadien durch Metastasenbildung.

1. Versuch

Bei den von **Haddow** und später publizierten Versuchen, das Tumorwachstum durch intraperitoneale Injektionen sozusagen über den Weg der Fernwirkung zu beeinflussen, hatte sich herausgestellt, daß zum großen Teil die Tumorregressionen durch eine allgemein toxische, stoffwechsellähmende Wirkung der injizierten cancerogenen Kohlenwasserstoffe und deren Lösungsmittel bedingt waren. Gewissenhafte Nachprüfungen an nicht tumorkranken Tieren stellten fest, daß nach intraperitonealer Injektion der cancerogenen Kohlenwasserstoffe die Körpergewichte erheblich abnahmen und erst nach Monaten oder überhaupt nicht mehr zur Norm zurückkehrten. Besonders junge Tiere wurden sehr stark in ihrer weiteren Entwicklung geschädigt und zeigten oft eine stark verringerte Lebensdauer.

Durch diese Versuche erlangte die Frage Berechtigung, inwieweit überhaupt die Beeinflußbarkeit von Impftumoren durch die Injektion cancerogener Substanzen der Wirkung dieser selbst und nicht deren toxischer Allgemeinwirkung zuzuschreiben sei.

Um von vornherein diese an sich berechtigte Frage auszuschalten, wurden als erster Versuch bei einer Reihe von Ratten die sonst bei den

Hauptversuchen intratumoral injizierten Mengen der Benzanthracenmaleinsäurelösung den Tieren intracutan verabfolgt und anschließend über 3 Monate ihre Gewichtskurven und ihr Wachstum genau beobachtet.

Folgende Anzahl von Ratten wurde verwendet:

Gruppe I: 20 Jungtiere,
Gruppe II: 20 Alttiere.

In jeder Gruppe war die Hälfte der Tiere Kontrollen, die nur die das Lösungsmittel des Kohlenwasserstoffes enthaltende Vergleichslösung injiziert bekamen. Den Versuchstieren wurden 30 mg Benzanthracenmaleinsäurelösung, über 6 Tage verteilt, intrakutan injiziert.

Eine Beobachtungszeit von 3 Monaten ergab, daß das Wachstum sowohl der Jung-, wie auch der Alttiere, völlig unbeeinflußt blieb und keinerlei Vergiftungserscheinungen wahrzunehmen waren. Lediglich entwickelten sich lokal an der Injektionsstelle in den ersten Tagen Infiltrate, die später dann verschwanden, in deren Bereich es aber zu Haarausfall kam. Da es sich ja nun um die Injektion eines cancerogenen Kohlenwasserstoffes handelt, besteht die hohe Wahrscheinlichkeit einer nach einer gewissen Latenzzeit stattfindenden Tumorentwicklung.

Die wöchentlich kontrollierten Gewichte ergaben gegenüber den Kontrolltieren keinerlei Senkung; bei den mit Benzanthracenmaleinsäurelösung gespritzten Jungtieren war der Gewichtsanstieg sogar deutlich stärker als bei den dazugehörigen Kontrolltieren. Dabei zeigten die Tiere keinerlei Störung ihres Allgemeinbefindens.

Der bei allen Tieren recht gleichmäßig erfolgte Ausfall des Versuches, wenn auch nur bei einer Zahl von 20 Versuchstieren, schließt auf jeden Fall eine stärkere toxische Wirkung der Benzanthracenmaleinsäurelösung aus. Dies ist für die intratumorale Applikation aber in noch größerem Maße anzunehmen als bei der intrakutanen.

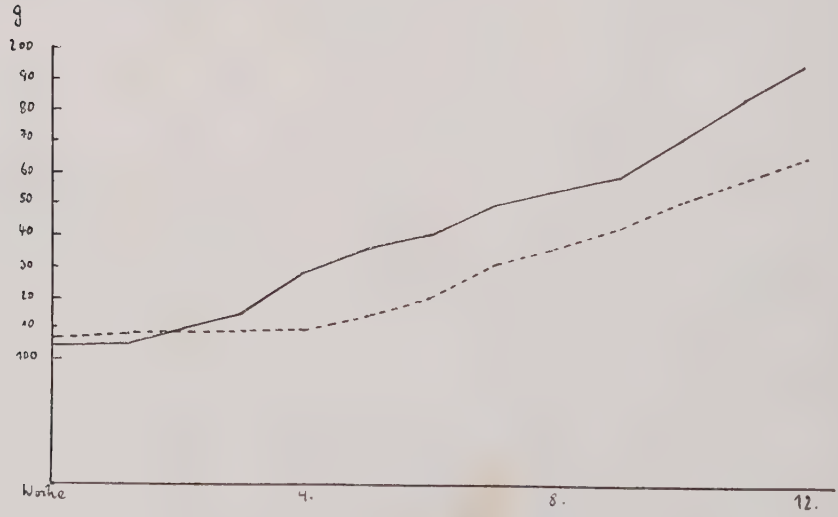


Abb. 1. Gewichtskurve der Jungtiere.
----- Kontrollen.

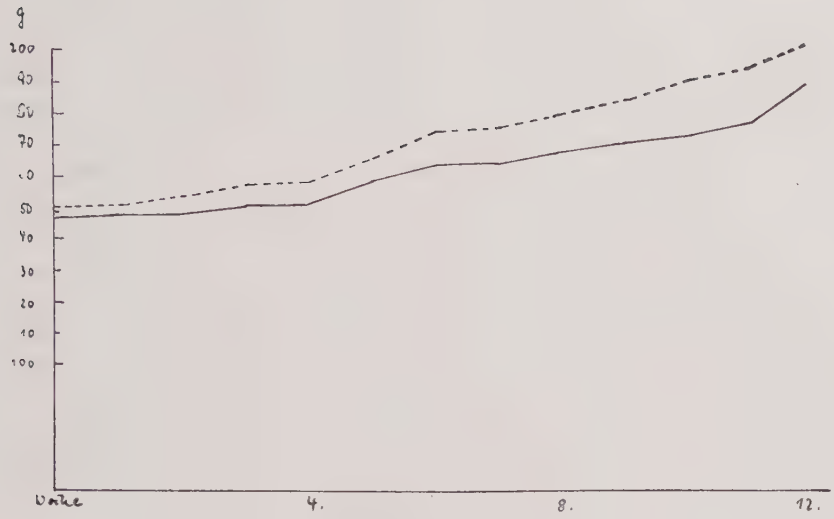


Abb. 2. Gewichtskurve der Alttiere.
----- Kontrollen

2. Versuch

Intratumorale Injektion von Benzanthracenmaleinsäurelösung in das Jensensarkom der Ratte.

Zum Versuch wurden 55 weiße Ratten verwendet, von denen die eine Hälfte männlichen, die andere Hälfte weiblichen Geschlechts war. Die Tiere wurden am 1. 6. 38 mit 0,5 ccm eines mit Ringerlösung 1:1 verdünnten Jensensarkombreies subkutan injiziert. Auf Grund des Geschlechtsunterschiedes ergaben sich 2 Versuchsgruppen:

Gruppe I: 25 männliche Tiere,
Gruppe II: 25 weibliche Tiere.

In beiden Gruppen war die Hälfte der Tiere Kontrollen. Die 5 restlichen geimpften Tiere wurden überhaupt nicht intratumoral injiziert, sondern dienten als Wachstumskontrollen.

Die intratumoralen Injektionen begannen 7 Tage nach der Implantation, als die Tumoren ziemlich gleichmäßig bei allen Tieren etwa Haselnußgröße erreicht hatten. Bei der Injektion wurde die Nadel zuerst durch den Tumor geführt und ,während sie langsam zurückgezogen wurde, die Substanz gleichmäßig im Tumor verteilt. Bei den Injektionen und der Größenbestimmung der Tumoren mit dem Tasterzirkel wurde jedes Drücken peinlichst unterlassen.

Die Kontrolltiere wurden in gleicher Weise mit der Vergleichslösung (also Lösungsmittel ohne den cancerogenen Kohlenwasserstoff) behandelt.

Dosierung:
1. Injektion: 0,2 ccm,
2. „ : 0,3 „ ,
3. „ : 0,5 „ ,
4. „ : 0,5 „ ,
5. „ : 0,5 „ ,
6. „ : 1,0 „ .

Es wurden also jedem Versuchstier im ganzen 3 ccm der Benzanthracenmaleinsäurelösung intratumoral injiziert, was etwa 30 mg des Salzes entspricht. Die Kontrolltiere erhielten die gleiche Menge der Vergleichslösung ebenfalls intratumoral.

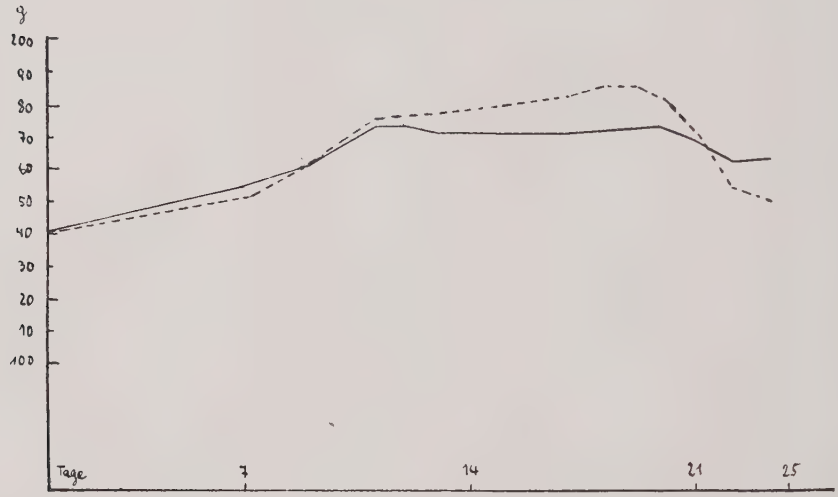


Abb. 3. Gewichtskurve der 25 männlichen Tiere von Gruppe I.
----- Kontrolltiere

Abb. 4. Gewichtskurve der 25 weiblichen Tiere von Gruppe II.
----- Kontrolltiere

Die tägliche Gewichtskontrolle der Tiere ergab obenstehende Kurven. Das Körpergewicht der Versuchstiere bewegte sich also zu Beginn der Injektionen ziemlich gleichmäßig um 160 g. Mit dem Tumorwachstum kam es zum Gewichtsanstieg. Vom 12. Tage ab, also am 4. Injektionstage, hörte der Gewichtsanstieg bei den mit Benzanthracenmaleinsäurelösung behandelten Tieren auf, um einige Tage bis eine Woche lang gleich hoch zu bleiben und dann langsam abzufallen. Bei den Kontrolltieren dagegen kam es zu einem stetigen Ansteigen des Körpergewichtes bis zum 19. Tage; dann erfolgte der Abfall.

Daß die Gewichtsanstiege mit dem Tumorwachstum in enger Beziehung stehen, zeigten die erhaltenen Größenwerte der täglich mit dem Tasterzirkel bestimmten Tumoroberflächen. Mit dem Stehenbleiben und Absinken der Gewichtskurve der Versuchstiere bleibt auch deren Tumorgröße beträchtlich hinter der der Kontrollen zurück, deren Tumoren, konform mit dem Gewichtsanstieg, immer größer werden. Das Absinken der Gewichtskurve der Kontrolltiere vom 19. Tage ab ist auf die jetzt beginnende Allgemeinwirkung des Tumors auf den Organismus zu erklären. Indem der Tumor weiter an Größe zunimmt und zu ulzerieren beginnt, setzt um diesen Zeitpunkt herum die Kachexie der Tiere ein; das Körpergewicht nimmt rapide ab, die Tiere werden mager und machen einen äußerst kranken Eindruck.

Das gleiche wurde bei den Wachstumskontrollen beobachtet, deren Tumoren ja überhaupt nicht injiziert wurden.

Die Gewichtsabnahme der mit Benzanthracenmaleinsäurelösung gespritzten Tiere würde sich somit 1. auf die durch die gespritzte Substanz bedeutend verringerte Wachstumskraft des Tumors beziehen, 2. auf die am 15. Tage bei einer Reihe von Tieren deutlich einsetzende Tumorregression, die die Gewichtskurve scheinbar herunterdrückt, eben weil die Tumoren lange nicht so groß und schwer sind, wie bei den Kontrollen. Dies drückt auch schon der langsame Abfall der Gewichtskurve aus, im Gegensatz zu dem steilen der Kontrolltiere. Außerdem machen die mit Benzanthracenmaleinsäure gespritzten Tiere gegenüber den Kontrollen schon rein äußerlich einen völlig gesunden Eindruck, während sich bei letzteren schon schwere Krankheitszeichen feststellen lassen.

Daß die Kontrolltiere nun wesentlich schwerer krank sind, beweist die folgende Tabelle über die Sterblichkeit der Versuchstiere vor dem 25. Tage:

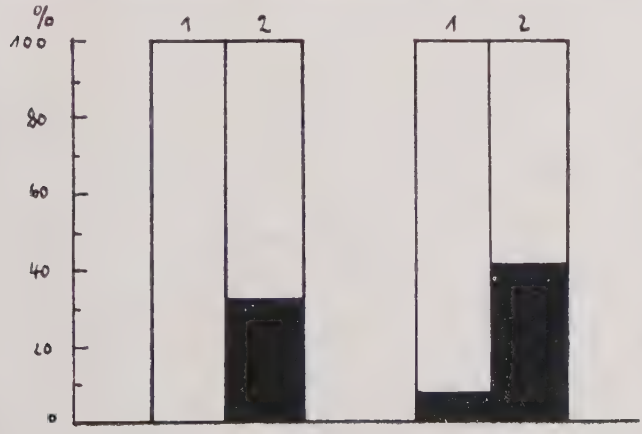


Abb. 5. Sterblichkeit der Versuchstiere v. dem 25. Tage nach der Implantation. Erste Säule: Gruppe I, Zweite Säule: Gruppe II. 1 = mit Benzanthracen-Mal.-Säure behand. Tiere; 2 = Kontrolltiere.

Bei den mit Benzanthracenmaleinsäurelösung gespritzten Tieren der Gruppe I beträgt die Sterblichkeit 0%, bei der Gruppe II 7,9%. Die Kontrolltiere dagegen weisen eine Sterblichkeitsziffer von 33,3% (Gruppe I) und 41,7% (Gruppe II) auf. Alle diese Todesfälle gehen auf Kosten der bei den Kontrolltieren viel weiter vorgeschrittenen Tumoren.

Endlich vergleichen zwei Tabellen die Größenverhältnisse der Tumoren von Versuchstieren und deren Kontrollen:

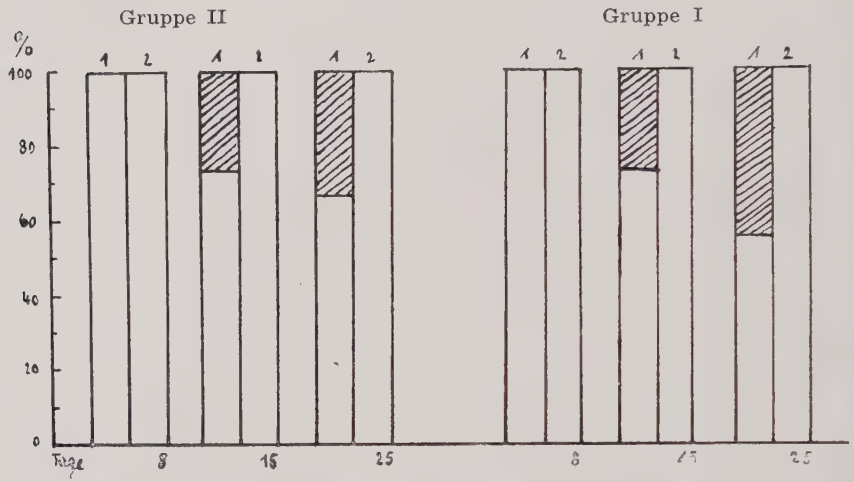


Abb. 6. Größenverhältnisse der Tumoren von Versuchstieren (1) und deren Kontrollen (2) 8, 15 und 25 Tage nach der Implantation.

Acht Tage nach der Implantation, also bei Beginn der Injektionen, sind die Tumoren bei den Versuchstieren, einschließlich der Kontrollen, gleich groß. Nach 15 Tagen bleibt die Tumorgröße der mit Benzanthracenmaleinsäurelösung gespritzten Versuchstiere der Gruppe I bereits um 27%, der Gruppe II um 26,3% gegenüber den gleichgeschlechtlichen Kontrolltieren zurück. Am 25. Tage ist das Größendefizit bei Gruppe I bereits auf 32,3%, bei Gruppe II auf 44% gestiegen. Die weiblichen Tiere aus Gruppe II haben dabei vor den männlichen einen Vorsprung von 12%. Bei diesen Zahlen ist zu berücksichtigen, daß es sich um die gesamten Versuchstiere handelt, also auch um die Tiere, deren Tumoren nicht zurückgegangen waren.

Am 25. Tage nach der Implantation wurden die überlebenden Kontrolltiere getötet, die ausnahmslos bis faustgroße Tumoren aufwiesen; außerdem auch noch diejenigen Tiere, die mit Benzanthracenmaleinsäurelösung gespritzt wurden und die keine Tumorregression aufwiesen, deren Tumoren aber trotzdem viel langsamer wuchsen als die der Kontrolltiere. Die Sektion der Tiere ergab folgende Resultate:

1. Mit Benzanthr.-Mal.-Säurelösung intratumoral gespritzte Versuchstiere.

Trotzdem es sich hierbei um die Tiere handelt, bei denen eine Tumorregression nicht festzustellen war, bleiben die Tumoren ausnahmslos an

Größe und Gewicht hinter denen der Kontrolltiere stark zurück (ca. 25 bis 35 g gegenüber 45—55g der Kontrollen). Außerdem sind die Tumoren gut begrenzt und zeigen keine oder nur geringe Tendenz, in die Körperhöhlen einzuwachsen. Im Durchschnitt fällt auf, daß die zentrale Nekrose sehr gering ist; vielmehr hat es den Anschein, als ob das Tumorinnere viel härter als gewöhnlich sei. Ebenfalls scheint der Kapillarreichtum viel größer als gewöhnlich zu sein. Alle Tiere zeigen eine ausgesprochene Milzvergrößerung.

Das histologische Bild bietet nicht das Aussehen einer reinen chemischen Ätznekrose. Vielmehr scheint die Zellnekrose sehr langsam vom Zentrum des Tumors aus vor sich gegangen zu sein. Der Gewebsaufbau ist auch in den zentral nekrotischen Partien gut erhalten. Peripherwärts kommt dann als Übergang zum erhaltenen Tumorgewebe hin eine mehr oder weniger breite Zone mit Kariolysis und Kariorrhexis. Es besteht nur eine geringgradige leukozytäre Infiltration, bei der Lymphozyten die Hauptrolle spielen. Das erhalten gebliebene Tumorgewebe zeigt bedeutend weniger Kernteilungsfiguren, als dies im normalen Bild des Jensensarkoms der Fall ist; das ganze Zell- und Kernbild erscheint ruhiger. Ferner hat es den Anschein, als ob die Zwischensubstanz zwischen den einzelnen Tumorzellen stärker geworden sei. Die Zellkerne sehen kleiner aus und nicht so polymorph, sondern haben mehr Ähnlichkeit mit den Kernen von Fibroblasten. Die Zwischensubstanz zeigt häufig hyaline Degenerationen, so daß es zwischen den Zellen zur Ausbildung homogener Massen kommt,

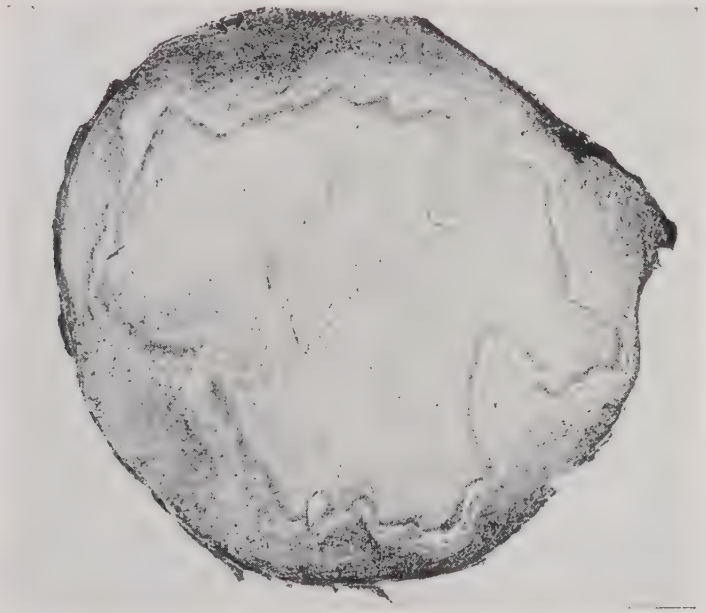


Abb. 7. Schnitt durch einen mit Benzanthracenmaleins.-Lösung behandelten Tumor. Vergrößerung 25fach.

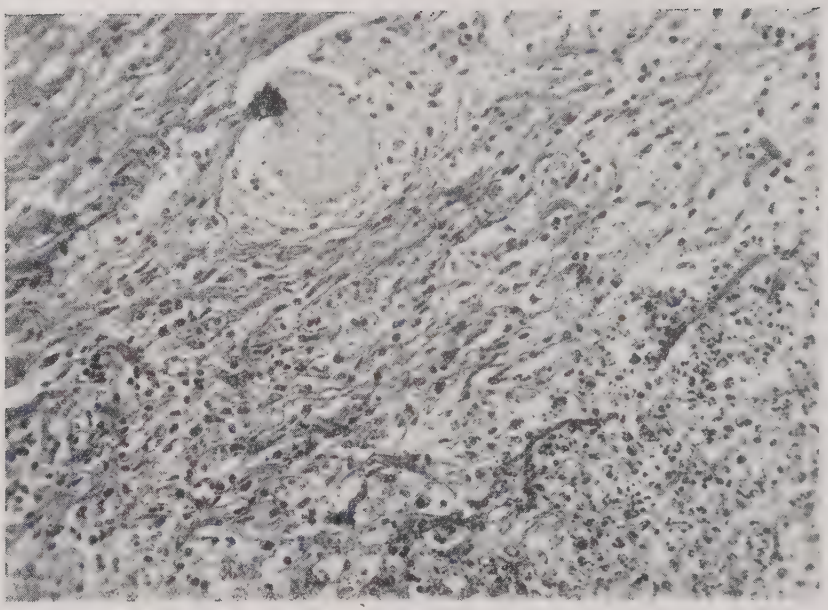


Abb. 8. Der Tumor von Abb. 7 mit stärker vergrößerten Randgebieten. Vergrößerung 200fach.

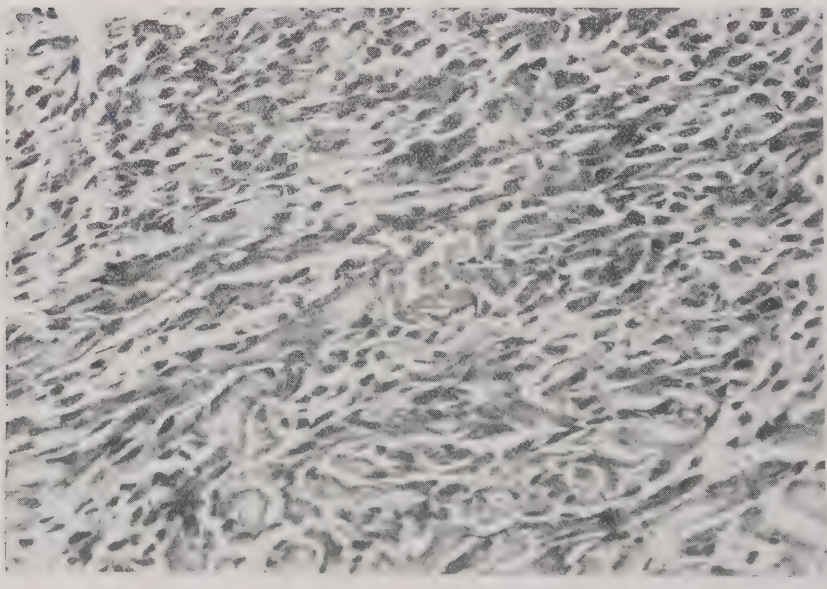


Abb. 9. Hyaline Degenerationen in einem mit Benzanthracen-Malslsg. behandelten Tumor. Vergrößerung 250fach.

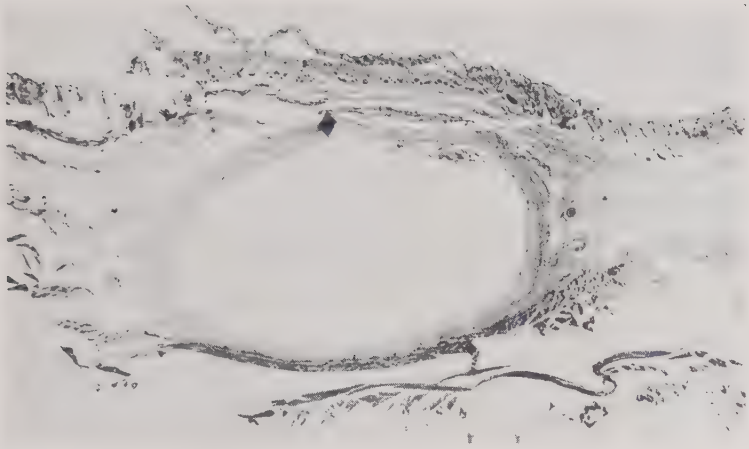


Abb. 10. Kapselbildung um einen nekrotischen Tumorrest. Vergrößerung 25fach.

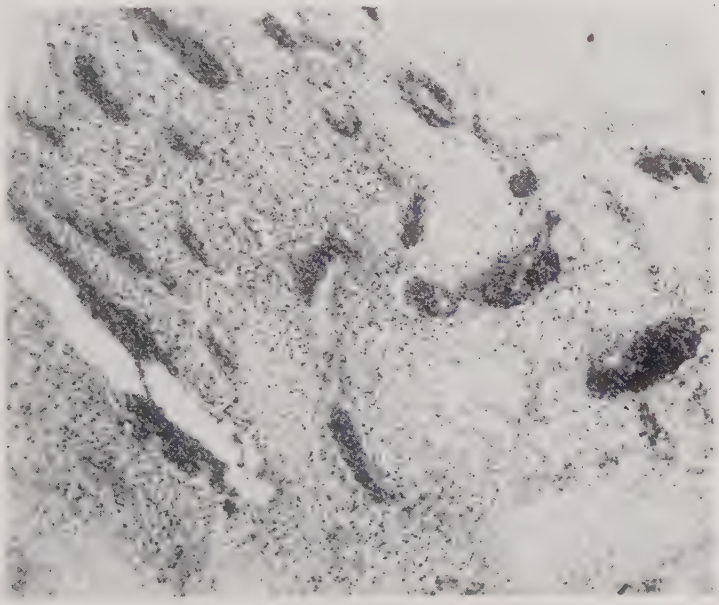


Abb. 11. Der starke Kapillarreichtum der mit Benzanthr.-Mal.-Säurelsg. behandelten Tumoren. Vergrößerung 80fach.

die die Zellkerne auseinanderrücken. Um den Tumor kommt es zur Ausbildung einer starken Bindegewebskapsel. Bei stärkerer Vergrößerung (Abb. 8) sieht man, daß es zum Einwuchern von Kapselbindegewebe in den Tumor gekommen ist. Zwischen den Tumorzellen ziehen Bindegewebszellen durch, so daß der Zellzusammenhang gesprengt wird. An einigen Stellen sieht es sogar so aus, als würden sich die nichtnekrotischen Tumorzellen aus dem unreifen polymorphzelligen Typ über eine fibroblastenähnliche Zwischenstufe zu Bindegewebszellen umwandeln. Die Tumoren zeigen in diesem Stadium auch keine Wachstumstendenz mehr.

Ein späteres Stadium des schrumpfenden Tumors konnte bei einem an einer Pneumonie eingegangenen Versuchstier, dessen Tumor schon stark zurückgegangen war, histologisch untersucht werden (Abb. 10). Man sieht eine starke kapselartige Wucherung von subkutanem Bindegewebe um den nekrotischen Tumorrest, der beim Schneiden herausfiel. Im Kapselbindegewebe und der Subkutis besteht eine leukozytäre Infiltration (Resorption). Besonders auffallend erscheint in allen Tumorschnitten das Vorhandensein einer großen Menge prall gefüllter Blutkapillaren, deren Wände einwandfrei mit Endothel ausgekleidet sind, so daß eine örtliche Bildung angenommen werden muß. Die Kapillaren sind auch in den nekrotischen Bezirken in großer Zahl vorhanden.

2. Kontrolltiere.

Die Tumorgewichte betragen im Durchschnitt 45—55 g, also gut 20 g mehr als bei den Versuchstieren. Makroskopisch sind die Tumoren zum großen Teil schon in die Bauchhöhle eingewachsen und zeigen sehr starke Ulzerationen. Im Durchschnitt beherrscht eine ausgesprochene zentrale Erweichung und Verflüssigung das Bild (häufig nierenförmiges Aussehen der Tumoren). Ein weibliches Kontrolltier der Gruppe II zeigte eine ausgebreitete Metastasierung in fast sämtliche Organe des Körpers. Diese beim Jensensarkom doch nicht so häufige Erscheinung kann so erklärt werden, daß es bei den intratumoralen Injektionen einmal zur Eröffnung einer Lymphspalte oder eines kleinen Gefäßes gekommen war, von wo aus dann sekundär eine Einschwemmung von Tumorzellen in die Blutbahn einsetzte.

Das mikroskopische Bild der Tumoren war völlig dem des normalen Jensensarkoms gleich: polymorph- bis spindelzellig, sehr unreif, starker zentralnekrotischer Zerfall. In dem weiterwachsenden Tumorgewebe massenhaft Kernteilungsfiguren, Riesenkerne, Kernverdoppelungen, pluripolare Mitosen usw. Der Kapillarreichtum des Tumors ist sehr gering, besonders im Gegensatz zu den Versuchstieren.

Diejenigen Versuchstiere, deren Tumoren keine Wachstumstendenz mehr zeigten, oder die sogar ausgesprochene Tumorregression aufwiesen, wurden nicht getötet. Es waren insgesamt 13 Tiere, davon 6 Männchen aus Gruppe I und 7 Weibchen aus Gruppe II. Mit diesen Tieren ergab sich folgende Gesamttumorregression:

Gruppe I: 46,2%,
Gruppe II: 53,8%.

Die Tumoren der Kontrolltiere zeigten dagegen keinerlei Wachstumsrückgänge, sondern ein progredientes Wachstum, was ja auch schon aus den Tumorgrößen und den Tumorgewichten ersichtlich ist.

Abb. 12. Weibliche Ratte aus Gruppe II (Kontrolltiere) mit ausgedehnter Metastasierung. Tod 27 Tage nach der Implantation. Primärtumor.

Abb. 13. Der Größenunterschied der Tumoren von Versuchs- (rechts) und Kontrolltieren (links). Neben dem rechten Tumor eine stark vergrößerte Milz.

Auch hier stehen eigentümlicherweise die weiblichen Tiere mit rund 8% vor den männlichen.

Die Zusammenfassung der Tumorregression aller mit Benzanthracenmaielnsäurelösung behandelten Tiere, also männlicher und weiblicher, ergibt 52% **Gesamtregression** gegenüber 0% der Kontrolltiere.

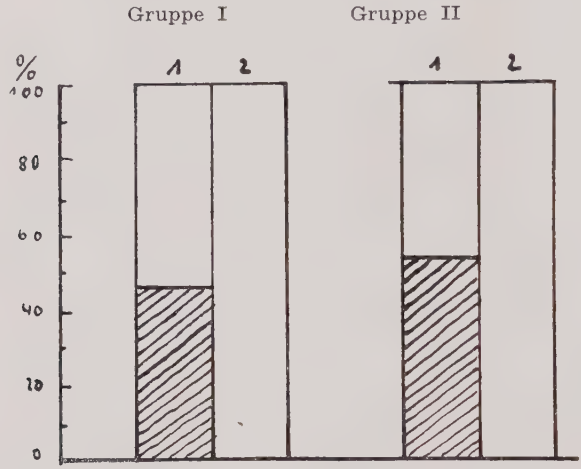


Abb. 14. Tumorregression der mit Benzanthrac.-Malslsg. intratum. gespritzten Versuchstiere (1) gegenüber den Kontrolltieren (2).

Das weitere Schicksal der 13 Regressionstiere gestaltete sich folgendermaßen: Im Verlauf von 84 Tagen starben 3 dieser Tiere (1 männliches und 2 weibliche). Die 2 weiblichen Tiere gingen an einer doppelseitigen Pneumonie ein, das männliche an seinem Tumor, der zu Metastasen in der Lunge geführt hatte. Bei den übrigbleibenden 10 Tieren (5 männlichen und 5 weiblichen) gingen die Tumoren Schritt für Schritt zurück, ohne zu ulzerieren; vielmehr sinterte das Tumorgewebe immer mehr zusammen. Während dieser langsamen Tumorrückbildung setzte der Gewichtsanstieg, ausgehend von dem normalen Gewicht vor der Implantation, bei dem die Tiere nach den Injektionen stehen geblieben waren, wieder ein. Drei Monate nach der Implantation waren die Tumoren völlig verschwunden. An ihrer Lokalisationsstelle war äußerlich keinerlei Narbenbildung wahrzunehmen. Das Gewicht der Tiere lag zwischen 220 und 250 g, also etwa 70—100 g über dem Ausgangsgewicht bei der Tumorimplantation. Äußerlich machten sie einen völlig gesunden Eindruck und zeigten eine normale Freßlust, wofür ja schon die Gewichtszunahme spricht.

Diese 10 Tiere sind also als g e h e i l t anzusehen; sie entsprechen 40% der gesamten mit Benzanthracenmaleinsäurelösung intratumoral gespritzten Tiere.

Das Endresultat ist also folgendes:

Gesamtregression: 52%,
Gesamtheilung: 40%.

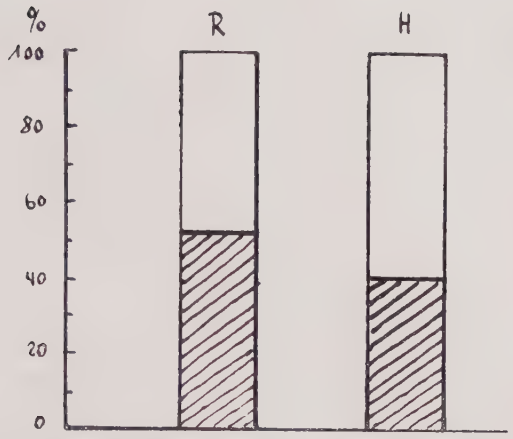


Abb. 15. Gesamtregression (R) und Gesamtheilung (H) bei den mit Benzanthracenmaleinsäurelösung intratumoral injizierten Tieren.

Da Berichte vorliegen, denen zufolge es nach Tumorheilung zu weitgehender Resistenz gegen Reimplantation desselben Tumors gekommen war, wurde mit den geheilten Tieren der gleiche Versuch gemacht.

Eine 4 Wochen nach eingetretener Heilung erfolgende nochmalige Implantation mit Jensensarkom fiel 100%ig negativ aus, während bei der gleichen Zahl von normalen, also nicht tumorkrank gewesenenKontrolltieren die Impfung in allen Fällen zu der Entwicklung von Tumoren führte. Bei den Versuchstieren schienen die Tumoren zuerst normal angehen zu wollen, d. h. an der Impfstelle traten bald harte Infiltrate auf, die am 5. Tage nach der Implantation etwa Linsen- bis Erbsengröße annahmen. Dann aber hörte das Wachstum auf, und die Infiltrate verschwanden langsam. 10 Tage nach der Implantation war kaum mehr etwas wahrzunehmen. Es handelt sich bei den 10 geheilten Tieren um eine z. Zt. bestehende aktiv erworbene **Tumorresistenz,** von der man allerdings nicht sagen kann, ob sie einen dauernden oder nur temporären Zustand darstellt.

Da für das Zustandekommen der Resistenz- und Immunitätsreaktionen die Milz wie das gesamte retikuloendotheliale System eine wichtige Rolle spielt und dies auch für die Resistenz gegenüber bösartigen Tumoren angenommen wird, wurde die Frage, ob die Milz dabei irgendeine Rolle spiele, bei den jensenresistenten Tieren näher untersucht. Zuerst wurden den Versuchstieren die Milzen exstirpiert, die sich durchschnittlich größer als die normaler Ratten erwiesen. Nach Verheilung der Bauchwunden wurden die milzlosen Tiere noch einmal — bereits das dritte Mal! — mit Jensensarkom geimpft. Innerhalb der ersten 8 Tage kam es an der Injektionsstelle zu einem Infiltrat, das anfangs zu wachsen schien. Nach etwa einer Woche bildete es sich aber langsam zurück. Nach 3—4 Wochen war keine Veränderung in der Haut mehr wahrzunehmen.

Die Ratten zeigten eine völlig normale Freßlust und nahmen an Körpergewicht zu, so daß die Durchschnittsgewichte etwa 230 g betrugen.

Zusammenfassend ist zu sagen:

1. Die Wirkung von wässeriger Benzanthracenmaleinsäurelösung auf das Tumorgewebe des Jensensarkoms kann als antiblastomatös bezeichnet werden.

   Gegen eine einfache Ätzwirkung der Substanz und somit ein Absterben des Tumorgewebes auf dem Wege der chemischen Nekrose sprechen schon die makroskopischen Befunde im Tumorinneren. Das mikroskopische Bild bestätigt diese Annahme. Im Gegensatz zu den Kontrolltieren, deren Tumoren weitgehende Nekrosen mit allen Übergängen von fester, käsiger Masse bis zur Erweichung und Zystenbildung zeigen, ist der Tumor der mit Benzanthracenmaleinsäurelösung behandelten Tiere solider, ohne den starken zentral-nekrotischen Zerfall mit Hohlraumbildung. Läge eine chemische Nekrose durch Ätzwirkung vor, so müßte das Bild mehr dem der Kontrollen ähnlich sein. Vielmehr beweist ein recht ansehnlicher Saum von gesundem, wachsendem Tumorgewebe, daß die antiblastomatöse Wirkung, gemäß der langsamen Infiltration des Tumors mit der Lösung vom Zentrum aus, sich langsam vom Innern des Tumors nach seiner Peripherie ausdehnt. Natürlich kommt es im Verlaufe der Einwirkung der Lösung zum Zelltod — genau wie bei der Röntgen- und Radiumnekrose — aber nicht auf die krasse Weise der chemischen Ätzung. Im weiteren Verlaufe bildet sich eine bindegewebige Kapsel um den Tumor, dessen nekrotische Massen durchwachsen und resorbiert werden. Der Endzustand ist eine fast unveränderte Cutis und Subcutis. Es besteht keine ausgesprochene Narbenbildung.

   Die Wirkung der gespritzten Lösung besteht also:

   1. in einer Wachstumshemmung und

   2. in einer Rückbildung des schon bestehenden Tumors.

   Mit anderen Worten: Allgemeinwirkung auf den Tumorstoffwechsel und spezifisch antiblastomatöse Wirkung auf die Tumorzelle, wobei der Stoffwechsel der Körperzellen aber in keiner Weise beeinflußt wird.

2. Nach der Heilung tritt eine Immunität gegen weitere Jensenimplantationen ein, die auch durch Milzexstirpation nicht gegenteilig zu beeinflussen ist.

3. Versuch

Dieser Versuch war anfangs als eine Wiederholung des vorangegangenen gedacht und wurde daher mit der gleichen Tierzahl angestellt.

Neben der Herabsetzung auf die Hälfte der im vorangegangenen Versuch benötigten Injektionsmenge von Benzanthracenmaleinsäurelösung erhielt der Versuch insofern eine Veränderung, als die Tiere nicht nach einer bestimmten Zeit getötet wurden. Vielmehr sollte diesmal der Unterschied in der Sterblichkeit von Versuchs- und Kontrolltieren geprüft werden.

Verwendet wurden 55 weiße Ratten, wieder die eine Hälfte männlichen, die andere weiblichen Geschlechts. Es ergaben sich wieder 2 Gruppen:

Gruppe I: 25 männliche Tiere,
Gruppe II: 25 weibliche Tiere.

5 Tiere dienten wiederum als Wachstumskontrollen. Die Tiere wurden am 1. 11. 38 mit Jensensarkombrei geimpft, und bereits am 6. 11. erfolgte die erste intratumorale Injektion. Die Tumoren waren zu dieser Zeit etwa haselnußgroß.

Dosierung: 1. Injektion: 0,5 ccm,
2. „ : 0,5 ccm,
3. „ : 0,5 ccm.

Zwischen den drei Injektionen lag je ein Tag Zwischenraum. Zu beachten

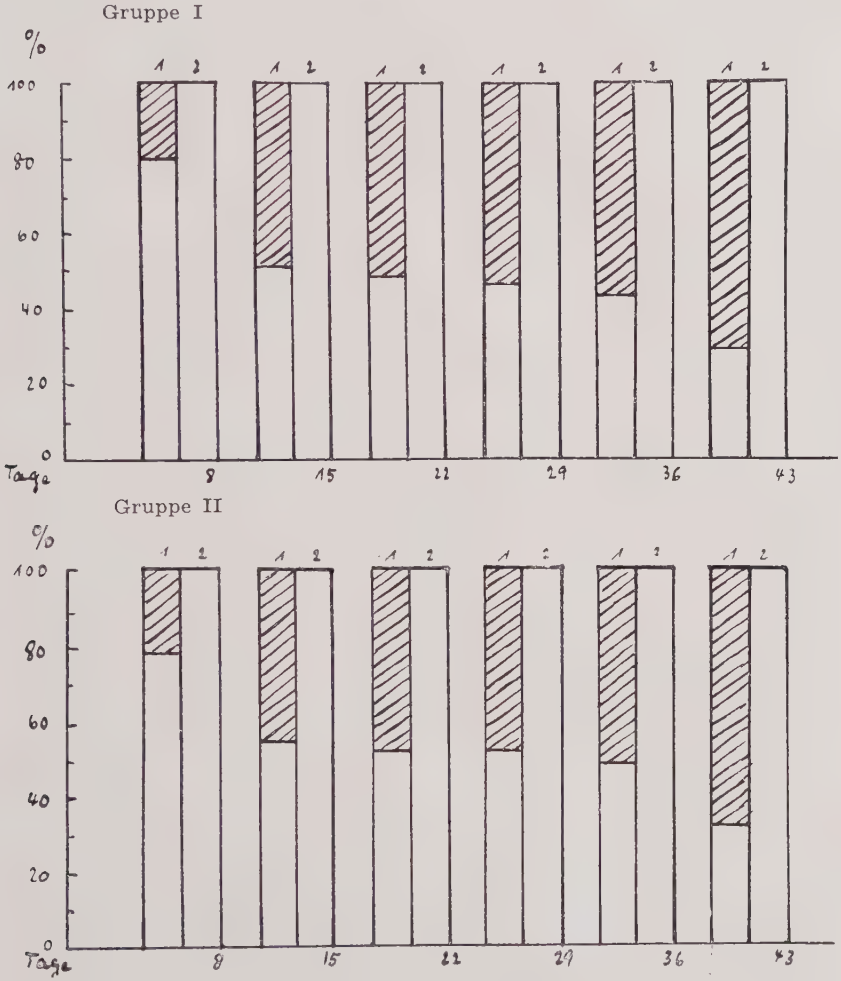


Abb. 16 u. 17. Die Größenverhältnisse der Tumoren von Versuchs- (1) und Kontrolltieren (2) der Gruppen I und II 8, 15, 22, 29, 36 und 43 Tage nach der Implantation.

ist, daß nur die Hälfte der Injektionsmenge des vorangegangenen Versuches, also nur 1,5 ccm = 15 mg Benzanthracenmaleinsäure, injiziert wurde.

Die Kontrolltiere erhielten dieselbe Menge der Vergleichslösung, über denselben Zeitraum verteilt.

Die 5 Wachstumskontrollen wurden überhaupt nicht injiziert. Die Tiere wurden jeden zweiten Tag gewogen, und es wurde mit dem Tasterzirkel die Tumorgröße bestimmt.

Die Gewichtskurven zeigten den gleichen Verlauf wie im vorangegangenen Versuch. Auch hier kam es zwischen dem 18.—20. Tage bei den Kontrolltieren zu einem starken Gewichtssturz, der dann bis zum Tode der Tiere anhielt. Die Versuchstiere dagegen zeigten nur geringe und früher einsetzende Gewichtssenkung, die dann nach einer gewissen Zeit aufhörte. Auch hier ist die Senkung des Körpergewichtes nicht auf die toxische Wirkung der Substanz zu beziehen, sondern, wie im vorigen Versuch, auf den Tumorrückgang. Bei den Kontrollen dagegen fiel der Absturz der Gewichtskurven wiederum mit der beginnenden Kachexie zusammen.

Das Zurückbleiben der Tumoren der Versuchstiere hinter denen der Kontrollen begann bereits 8 Tage nach der Implantation, also 2 Tage nach der ersten intratumoralen Injektion, und zeigte in beiden Gruppen diesmal ungefähr gleiche Werte. So blieb das Tumorwachstum der Versuchstiere am 8. Tage nach der Implantation um 20% hinter dem der Kontrolltiere zurück und am 15. Tage bereits um 45%. Dann allerdings blieben die Tumoren etwa 14 Tage lang auf dieser Stufe stehen. Es hatte den Anschein, als ob in denjenigen Tumoren, die dann später Regression zeigten, die gespritzte Lösung vorher erst die Wachstumskraft zerstören mußte, damit dann die Rückbildung einsetzen könne. Nach 4—5 Wochen waren dann bei einer Anzahl von Tumoren deutliche Rückbildungserscheinungen wahrzunehmen, während die übrigen Tumoren langsam weiterwuchsen und größer wurden. Die Gesamttumorregression in beiden Gruppen betrug 4 Wochen nach der Implantation etwa 55%.

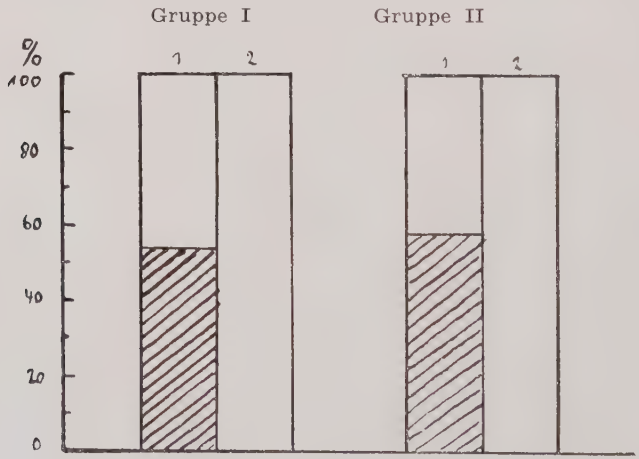


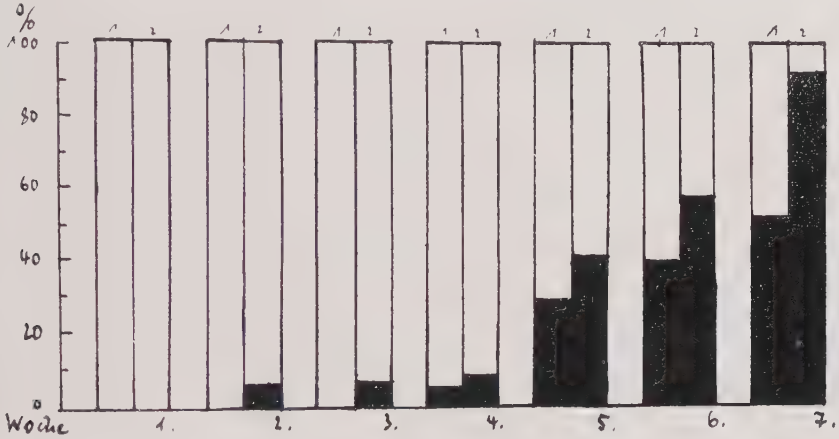
Abb. 18. Gesamtregression in beiden Gruppen nach 28 Tagen.

Wenn man nun das Verhältnis der Tumorgrößen zwischen Versuchs- und Kontrolltieren weiter vergleicht, so fällt auf, daß nach 43 Tagen bereits die Tumoren der Versuchstiere um rund 70% hinter denen der Kontrollen zurückgeblieben sind. Bei dieser Zahl ist aber zu berücksichtioen, daß auf der einen Seite jetzt schon die Tumorregression weit fortgeschritten ist, auf der anderen aber schon ein Teil der Tiere, deren Tumoren unbeeinflußt geblieben waren, gestorben ist, so daß dadurch die Prozentzahlen etwas nach oben verschoben werden.

Auf jeden Fall ist das Wachstumsdefizit bei den Versuchstieren gegenüber den Kontrolltieren ein recht beträchtliches.

Aufschlußreich ist nun die Gegenüberstellung der Mortalität von Versuchstieren und deren Kontrollen.

Gruppe I



Gruppe II

Abb. 19 u. 20. Die Sterblichkeit der Versuchs- (1) und Kontrolltiere (2) der Gruppen I und II zwischen 1. und 7. Woche.

Nach Ablauf der ersten Woche post implantationem waren von den männlichen Tieren der Gruppe I noch keine, von den weiblichen der Gruppe II bereits 8% der Kontrolltiere gestorben. Bis zur 4. Woche blieb die Sterblichkeit relativ gering, war aber bei den Kontrolltieren ganz eindeutig höher als bei den Versuchstieren. Von der 4. Woche ab begann dann die Kachexie bei den Kontrolltieren, deren Tumoren Hühnereigröße zeigten und zu ulzerieren begannen. Aber auch diejenigen von den Versuchstieren, deren Tumoren wohl langsamer, aber trotzdem progredient weiterwuchsen, begannen den Einflüssen von Seiten ihrer Tumoren zu erliegen. Die Sterblichkeit stieg jetzt rapide hoch (s. Abb. 19. u. 20) und erreichten bei der Gruppe II am Ende der 7. Woche ihr Maximum, d. h. alle Kontrolltiere dieser Gruppe waren gestorben, während von den Versuchstieren noch 45% am Leben waren, von denen allerdings auch noch im Laufe der nächsten Wochen 9% starben, so daß nach 10 Wochen noch 34% von den weiblichen Versuchstieren der Gruppe II übriggeblieben waren.

Bei den männlichen Kontrolltieren der Gruppe I betrug die Sterblichkeit am Ende der 7. Woche 92%, während von den Versuchstieren erst 52% gestorben waren. Am Ende der 10. Woche waren auch bei den Kontrollen alle Tiere gestorben, während 40% der Versuchstiere am Leben

Abb. 21. Der Unterschied der Tumorgröße zwischen Versuchs- (rechts) und Kontrolltier (links) 6 Wochen nach der Implantation.

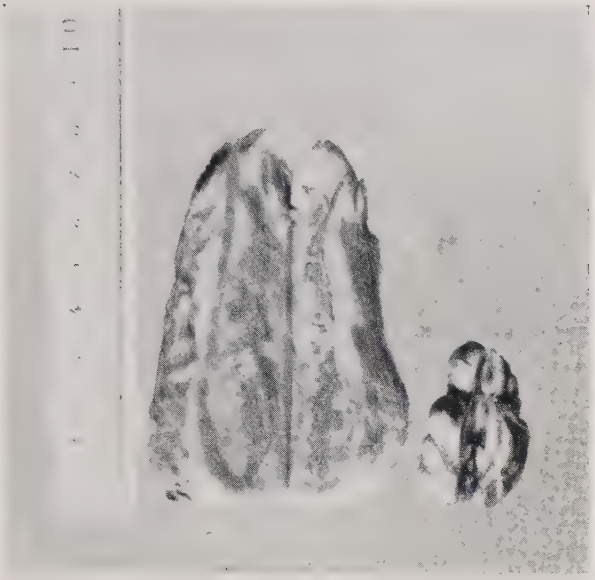


Abb. 22. Der Tumor eines Versuchstieres (rechts) und eines Kontrolltieres (links) 6 Wochen nach der Implantation.

geblieben waren. Diese Tiere gehörten zu den Tieren, die von der 3. Woche ab eine deutliche Tumorregression gezeigt hatten. Davon gehören zu:

Gruppe I: 40%,
und zu: Gruppe II: 34%.

Zehn Wochen nach der Implantation betrug also die Gesamtzahl der von beiden Gruppen lebenden Regressionstiere 37% aller mit Benzanthracenmaleinsäurelösung intratumoral gespritzter Versuchstiere. Dies ist 21% weniger als am Ende der 4. Woche, wo die Gesamtzahl der allerdings erst beginnenden Regressionen 58% betrug. Im Verlaufe von 6 Wochen wurde also doch ein ganz erheblicher Teil von den Tieren, deren Tumoren anfangs Neigung zur Rückbildung zeigten, rückfällig und ging an den Tumoren ein. Der Grund könnte vielleicht doch in der etwas zu geringen Dosis von Benzanthracenmaleinsäurelösung zu suchen sein. Die Tumoren der überlebenden Versuchstiere, die bis auf Erbsen- und Bohnengröße geschrumpft waren, gingen im Laufe von zwei Wochen völlig zurück, so daß nach 84 Tagen von ihnen nichts mehr zu bemerken war. Die Körpergewichte hatten in den letzten Wochen recht erheblich zugenommen, so daß sie jetzt weit über den Ausgangsgewichten z. Zt. der Implantation liegen. Die Tiere machen einen völlig gesunden Eindruck und zeigen auch eine normale Freßlust. Diese Tiere sind also als geheilt anzusehen. Ihre Zahl entspricht 37% der gesamten Versuchstiere, während die Kontrolltiere ohne Ausnahme an ihren Tumoren gestorben waren.

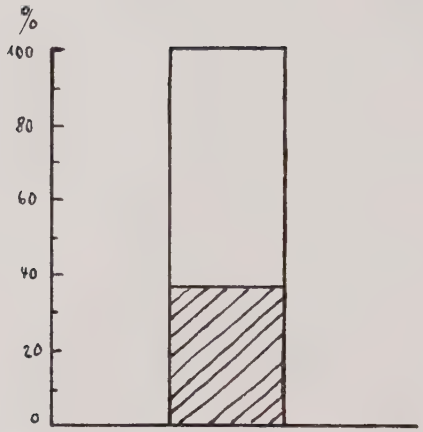


Abb. 23. Gesamtheilung nach 84 Tagen.

Eine Reimplantation mit Jensensarkom fiel auch in diesem Versuch völlig negativ aus, während bei gesunden Kontrolltieren die Tumoren 100%ig angingen und weiterwuchsen.

Zusammenfassend ist zu sagen:

1. Der Enderfolg dieses Versuches entspricht sehr weitgehend dem des vorangegangenen.

2. Bei der Gegenüberstellung der Sterblichkeit von Versuchstieren und deren Kontrollen wird die sonst 100%ige Mortalität (Kontrollen!) durch die intratumorale Injektion von Benzanthracenmaleinsäure um 37% herabgesetzt. Das Endresultat ist eine **Gesamtheilung von 37%.**

4. Versuch

Einverleibung kleinster Mengen von Benzanthracenmaleinsäurelösung zusammen mit dem Tumorbrei bei der Implantation.

Da die beiden Hauptversuche bei der intratumoralen Injektion von Benzanthracenmaleinsäurelösung eine recht erhebliche Regression und Heilung der Tumoren gezeigt hatten, wurde im letzten Versuch als Beweis der antiblastomatösen Wirkung eine sehr kleine Menge der Lösung zugleich mit dem Tumorbrei einer Reihe von Versuchstieren injiziert, während die gleiche Menge von Kontrolltieren die gewöhnlichen Tumorbreiinjektionen mit der Vergleichslösung erhielten.

Es wurden zum Versuch 20 Ratten verwendet, von denen die eine Hälfte männlichen, die andere weiblichen Geschlechtes war.

Gruppe I: 10 männliche Tiere,
Gruppe II: 10 weibliche Tiere.

Jedes Versuchstier erhielt in einer Injektion 1 ccm Jensensarkombrei + 0,1 ccm Benzanthracenmaleinsäurelösung (= 1 mg), jedes Kontrolltier dagegen die gleiche Menge Sarkombrei mit der Vergleichslösung injiziert.

Nach 2 Wochen ergab sich folgendes Resultat:

	pos. Tumorbef.	negat. Tumorbef.
Gruppe I:		
Versuchstiere	—	alle Tiere
Kontrollen	alle Tiere	—
Gruppe II:		
Versuchstiere	1 Tier	die übrigen
Kontrollen	alle Tiere	—

Einige Tage nach der Implantation hatte es bei den Versuchstieren zuerst den Anschein, als wenn die Tumoren angehen wollten, d. h. es bildeten sich harte Infiltrate, die dann deutlich zu wachsen begannen. Dann aber hörte das Wachstum auf, und die linsengroßen Infiltrate bildeten sich langsam zurück.

Die Implantate der Kontrolltiere zeigten in der ersten Zeit genau das gleiche Wachstum, gingen dann aber nicht zurück, sondern entwickelten sich in der normalen Zeit zu ausgewachsenen Tumoren, an denen sie nach 8 Wochen sämtlich zugrunde gingen. Nur bei einem weiblichen Versuchstier der Gruppe II ging das Implantat an. Das Tier starb an den Folgen seines Tumors.

Die Gewichtskurven der Versuchstiere zeigten keinerlei Gewichtssenkung, sondern stiegen vom Tage der Implantation kontinuierlich langsam an. Die Kontrolltiere zeigten vom 15.—20. Tage ab wieder den charakteristischen Gewichtssturz, der schon in den vergangenen Versuchen beschrieben wurde.

Die kombinierte Injektion von Tumorbrei und Benzanthracenmaleinsäurelösung hemmt also eindeutig das Angehen der Jensensarkome, während die Vergleichslösung bei gleichbleibender Anwendung dies nicht erkennen läßt.

Zusammenfassung

1. Die Benzanthracenmaleinsäurelösung zeigte nach subkutaner Injektion bei jungen und ausgewachsenen gesunden Ratten keine toxische Wirkung. Wachstum und Gewicht wurden nicht beeinflußt.
2. Die intratumorale Injektion von 30 mg der Benzanthracenmaleinsäurelösung bewirkte bei dem Jensensarkom der Ratte eine Tumorregression von 52% und eine Tumorheilung von 40% bei den Versuchstieren. Die gleiche Zahl von Kontrolltieren, die in derselben Weise mit der Vergleichslösung injiziert wurden, starben ohne Ausnahme an ihren Tumoren (= 100%ige Mortalität).
3. Die intratumorale Injektion von 15 mg der Benzanthracensäurelösung zeigte bei demselben Tumor eine Regression von 58% und eine Heilung von 37%. Die Kontrolltiere hatten auch hier eine Mortalität von 100%.
4. Die geheilten Tiere waren gegen weitere Jensenimplantationen resistent. Diese Resistenz blieb auch nach Milzexstirpation bestehen.
5. Die mit der Implantation von Jensensarkombrei gleichzeitig erfolgte Injektion von 1 mg Benzanthracenmaleinsäurelösung (= 0,1 ccm) verhinderte das Angehen der Tumoren, während dies bei der Injektion der Vergleichslösung nicht der Fall war.

Zum Schluß möchte ich meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. **K. H. Bauer,** Dank sagen für Stellung dieses interessanten Themas und die vielen persönlichen Anleitungen und Ratschläge, die er mir hat zuteil werden lassen.

Schrifttum

Andervont, H. B.: Pulmonary tumors in mice (1:2:5:6-dibenzanthracene). IV.
Publ. Health. Rep. 1937 (1584).
Ref. Z. Krebsf. 47 (1938), 207.

— The reaction of mice and of various mouse tumors to the injection of bacterial products.
Amer. J. Cnac. 27, 77—83 (1936).
Ref. Z. Krebsf. 44 (1936), 189.

Andervont, H. B. and E. Lorenz: Dibenzanthracene tumors in mice. The production of subcutaneous, pulmonary and liver tumors by serum dispersions and lard solutions.
Publ. Health. Rep. 1937, 637.
Ref. Z. Krebsf. 47 (1938), 301.

Andervont, H. B. and E. Lorenz: Dibenzanthracene tumors in mice.
Publ. Health. Rep. 1937, 1931.

Auler, H.: Über Resistenzprüfungen am Flexner-Jobling- und Jensen-Tumor der Ratte.
Z. Krebsf. 44, 332 (1936).

Bauer, K. H.: Fortschritte der experimentellen Krebsforschung.
Arch. klin. Chir. Sonderabdr. aus 189. Bd. (Kongreßbericht).

— Fortschritte der Vererbungslehre und Geschwulstfrage.
Arch. klin. Chir. 1152, 278 (1928).

Die Bedeutung der Vererbungsbiologie für das Geschwulstproblem.
Strahlentherapie 42 (1931), 939.

Boyland, E. and H. Burrows: The experimental production of sarcoma in rats and mice by a colloidal aqueous solution of 1:2:5:6-dibenzanthracene.
J. of Path. 41, 231 (1935).
Ref. Z. Krebsf. 43 (1936), 156.

Brickner, R. M. and R. E. Grant: Treatment of the R_{39} rat sarcoma.
Science (N. Y.) 1937, II, 450.
Ref. Z. Krebsf. 47 (1938), 403.

Burrows, H. and J. W. Cook: Spindle celled tumors and leucaemia in mice after injection with a water soluble compound of 1.2, 5.6-dibenzanthracene.
Amer. J. Canc. 27, 267 (1937).
Ref. Z. Krebsf. 45, 93 (1937).

Caspari, W. und H. Flörcken: Studien zur Geschwulstimmunität. 13. Mitteilg. Weitere Feststellungen über die Bedeutung der Milz für die Geschwulstimmunität.
Z. Krebsf. 36, 546 (1932).

Chalezkaja, F. M.: Über den hemmenden Einfluß der Milz auf den Tumorwuchs (russisch).
Arch. biol. Nauk 38, 631.
Ref. Z. Krebsf. 44, 56 (1926).

Claude, A.: Liver degeneration and cirrhosis produced by 1:2:5:6-Dibenzanthracene.
Amer. J. Canc. 31, 100—103 (1937).
Ref. Z. Krebsf. 47 (1938), 118.

Connor, C. L., Carr and L. Ginzton: Cysteine in Jensen sarcoma.
Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 34, 374 (1936).
Ref. Z. Krebsf. 45, 51 (1937).

Cook, J. W. and E. L. Kennaway: Chemical compounds as carcinogenic agents.
Amer. J. Canc. 33 (1938), 50—97.

Creech, H. J. and W. R. Franks: Compounds synthesized from proteins and carcinogenic hydrocarbons.
Amer. J. Canc. 30, 555 (1937).

Dittmar, C.: Über den Einfluß von zellfreien Tumor- und Organextrakten auf das Angehen und das Wachstum von Impftumoren.
Z. Krebsf. 45, 109 (1937).

Domagk, G.: Neuere Beobachtungen an Transplantationstumoren.
Verh. dtsch. path. Ges. 27. Tagg. Rostock 1934.

Domagk, G. und Ch. Hackmann: Ein Beitrag zu den bei Transplantattumoren beobachteten Immunitäts-, resp. Resistenzerscheinungen.
Z. Krebsforschg. 42, 192 (1935).

Druckrey, H.: Ergebnisse der experimentellen Krebstherapie.
Z. Krebsf. 47 (1938), 112.

Edlbacher, S. und W. Baumann: Der Glykogen- und Amylasegehalt in Tumor und Nekrose des Jensensarkoms der Ratte.
Z. Krebsf. 47 (1938), 191.

Eisen, M. J.: A bacteriological study of mouse tumors. Effect of bacterial products on tumors.
Amer. J. Canc. 32, 30—34 (1938).
Ref. Z. Krebsf. 47 (1938), 323.

Euler, H. v., M. Helmberg und G. Günther: Zur Biochemie des Jensensarkoms.
Z. Krebsf. 45, 425 (1937).

Fischer-Wasels, R.: Die Bedingungen der regenerativen und atypischen Zellwucherungen.
Verh. dtsch. Path. Ges. 28. Tagg. Gießen 1935.

Fodor, E. und St. Kunos: Die Wirkung der reinen Askorbinsäure auf das Wachstum des experimentellen Mäusecarcinoms.
Z. Krebsf. 40, 567 (1934).

Giacobbi, L.: Lesioni da sostance oleose.
Tumori, II s. 9, 308 (1935).
Ref. Z. Krebsf. 44, 20 (1936).

Haber, P. et M. Coquoin: Action cancérolytique du virus de la peste aviaire sur les néoplasmes épithéliomateuses chez la souris.
C. r. Soc. Biol. Paris 125, 238 (1937).
Ref. Z. Krebsf. 47 (1937), 47.

Haddow, A.: Influence of certain polycyclic hyrdocarbons on the growth of the Jensen rat sarcoma.
Nature (London), 1935, II 868.
Ref. Z. Krebsf. 44, 24 (1936).

Hewett, C. L.: Cancer-producing chemical compounds.
Current Sci. 5, 527 (1937).
Ref. Z. Krebsf. 46, 151 (1937).

Hunter, R. A.: On the induction of hyaline change and calcification in the Jensen rat sarcoma by the injection of gelatin, acriflavine and calcium chloride.
J. of Path. 43, 35 (1936).
Ref. Z. Krebsf. 45, 34 (1937).

Jensen, C. O.: Transplantable Rattensarkome.
(Ber. d. dän. Krebskomités 1905—1907).
Ref. Ztrbl. f. allg. Path. u. Path.Anat. XVIII No. 21, 866 (1907).

Klabusitzky, D.: Schlangengifte in der Krebstherapie.
Orv. Hetil. 1937, 929.
Ref. Z. Krebsf. 47 (1938), 325.

Koch, Fr. E.: Experimentelle Untersuchungen über lokale Beeinflussung von Impfgeschwülsten.
Z. Krebsf. 47 (1938), 325.

Lambret, O. et J. Driessens: Régression et disposition du sarcome de Jensen sous l'action de l'insuline.
Bull. Assoc. franç. Étude canc. 25, 77 (1936).
Ref. Z. Krebsf. 44, 130 (1936).

Lanfranchi, A., Palmieri ed Seren: Prime esperienze su di un intervento biologico nella cura dei tumori maligni.
Radiol. etis. med. I, N. s. 3, 239 (1936).
Ref. Z. Krebsf. 47 (1938), 253.

Lees, J. C.: The inhibition of growth by 1:2:5:6-dibenzanthracene and other agents.
Quart. J. exp. Physiol. 27, 161 (1937).
Ref. Z. Krebsf. 47 (1938), 149.

— The action of 1:2:5:6-dibenzanthracene on the metabolisme of rats.
Quart. J. exp. Physiol. 27, 171 (1937).
Ref. Z. Krebsf. 47 (1938), 149.

— The tumor-inhibiting properties of 1:2:5:6-dibenzanthracene.
Quart. J. exp. Physiol. 27, 181 (1937).
Ref. Z. Krebsf. 47 (1938), 149.

Lustig, B. und E. Weber: Die Beeinflussung des Angehens und Wachstums des Ehrlichschen Mäusecarcinoms durch Desinfizientia in vivo und vitro.
Z. Krebsf. 43, 364 (1936).

Nakamura, H.: Effect of methylene blue in malignant tumors.
Transactions Soc. Path. jap. 25, 721 (1935).
Ref. Z. Krebsf. 43, 129 (1936).

Ottenstein, B. und St. v. Pastinsky: Therapeutische Versuche mit Fermenten bei experimentellen Rattenimpftumoren.
Vortr. geh. auf Jahresvers. d. ung. dermat. Ges. am 2. VI. 34 und Z. Krebsf. 42, 1 (1935).

Peacock, P. R.: Experimental carcinogenesis.
Glasgow med. J. 127, 157 (1937).

Pelczar: Cephalinbehandlung des Carcinoms.
Bol. Liga Cáanc. 12, 210 (1937).
Ref. Z. Krebsf. 47 (1938), 175.

Pourbaix, Y.: Étude de l'influence d'un corps cancérigène hydrosoluble sur le métabolisme des hydrats de carbone de la levure.
C. r. Soc. Biol. Paris 126, 92 (1937).
Ref. Z. Krebsf. 47 (1938), 139.

Pybus, F. C. and E. W. Miller: On the effect of 1:2:5:6-dibenzanthracene on spontaneous mouse tumors.
Brit. J. exp. Path. 18, 126 (1937).
Ref. Z. Krebsf. 46, 198 (1937).

Roffo, A. H.: Rückgang und Resorption der bösartigen Geschwülste der Ratten durch das Hydrolysat des quergestreiften Muskels.
Bol. Inst. Med. exper. Cánc. Buenos Aires 14, 257.
Ref. Z. Krebsf. 47 (1938), 403.

Rondoni, P.: Vergleichende histologische Beobachtungen über die Bindegewebsreaktionen einigen cancerogenen und nichtcancerogenen Stoffen gegenüber.
Z. Krebsf. 47, 59 (1937).

Schabad, L. M.: Über die cancerogene Wirkung des 1.2, 5.6-Dibenzanthracens.
Z. Krebsf. 42, 295 (1935).

—: Über die allgemeine Wirkung des cancerogenen Agenten auf den Gesamtorganismus.
Libro de oro por Prof. Dr. Angel H. Roffo, 1295 (1936).
Ref. Z. Krebsf. 46, 152 (1937).

Schairer, E.: Über erworbene Resistenz der Rattenlunge gegen Metastasen des Jensen-Sarkoms.
Z. Krebsf. 46, 364 (1937).

Shear, M. J.: Studies in carcinogenesis V. Methyl Derivatives of 1.2-Benzanthracene.
Amer. J. Canc. XXXIII, 501 (1938).

Stolfi, G. and E.: Adrenalina e sarcoma di Jensen.
Boll. d. Soc. ital. di biol. sper. 11, 918 (1936).

— Influenza dell'adrenalina sullo sviluppo del sarcoma di Jensen.
Boll. d. Soc. ital. di biol. sper. 11, 920 (1936).

Supniewski, J. M.: Recherches sur l'action biologique des substances cancérigènes. IV. Sur l'action pharmacologique du dibenzanthracène.
Bull. internat. Acad. pol. Sci., Cl. Méd.
Nr. 4/6, 181 (1937).
Ref. Z. Krebsf. 47 (1938), 461.

Tanikuchi, J.: Über Metastasenforschung des Jensensarkoms (Lungenmetastasen).
Arch. f. Dermat. 176, 321 (1937).

Tinozzi, F. P.: Über die Einwirkung der heteroplastischen Milztransplantation auf Tumortiere.
Z. Krebsf. 36, 372 (1932).

Windaus, A. und S. Rennhak: Über einige Derivate des 3,4-Benzpyrens.
Hoppe-Seylers Z. 249, 256.

Lebenslauf

Ich, Heinz Meyer, von deutscher Staatsangehörigkeit und arischer Abstammung, wurde am 11. September 1914 in Landsberg (Warthe) als Sohn des Mittelschullehrers Max Meyer und seiner Ehefrau Hedwig Meyer, geb. Würke, geboren.

Nach dreijährigem Besuch der Grundschule bestand ich Ostern 1924 die Aufnahmeprüfung in die Sexta des Staatlichen Gymnasiums mit Oberrealschule zu Landsberg (Warthe), in dem ich auch Ostern 1933 meine Reifeprüfung ablegte.

Nach der Teilnahme an dem freiwilligen Werkhalbjahr begann ich mein medizinisches Studium im Herbst 1933 an der Universität Tübingen, wo ich im April 1935 den I. Abschnitt und im Februar 1936 den II. Abschnitt der ärztlichen Vorprüfung bestand. Mit Ausnahme eines Semesters, das ich im Sommer 1937 in München belegte, absolvierte ich meine klinischen Semester an der Universität in Breslau, wo ich auch nach zehnsemestrigem Studium im März 1939 das Medizinische Staatsexamen mit dem Prädikat gut bestand.

Die Bestallung als Arzt erhielt ich mit Wirkung vom 1. 9. 39. Am 20. 9. 39 erfolgte meine Einberufung zum Heeresdienst, und seit dem 1. 4. 40 befinde ich mich bei einem Feldtruppenteil, wo ich als Truppenarzt Dienst tue.